

19



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

11 Veröffentlichungsnummer:

**0 055 396**  
**A1**

12

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 81109947.2

51 Int. Cl.<sup>3</sup>: **A 61 K 9/70**  
**A 61 K 9/12, A 61 K 31/415**

22 Anmeldetag: 27.11.81

30 Priorität: 05.12.80 DE 3045915

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
07.07.82 Patentblatt 82/27

64 Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

71 Anmelder: BAYER AG  
Zentralbereich Patente, Marken und Lizenzen  
D-5090 Leverkusen 1, Bayerwerk(DE)

72 Erfinder: von Bittera, Miklos  
Max-Scheler-Strasse 7  
D-5090 Leverkusen 3(DE)

72 Erfinder: Büchel, Karl Heinz, Prof. Dr.  
Dabringhausener Strasse 42  
D-5093 Burscheid(DE)

72 Erfinder: Plempel, Manfred, Dr.  
Pahlkestrasse 5  
D-5600 Wuppertal 1(DE)

72 Erfinder: Regel, Erik, Ing. grad.  
Bergerheide 72a  
D-5600 Wuppertal 1(DE)

54 Antimykotische Mittel mit hoher Wirkstoff-Freisetzung in Form von elastischen Flüssig-Pflastern.

57 Die Erfindung betrifft neuartige Formulierungen der bekannten antimykotischen Azolderivate, die eine Depot-Wirkung trotz Filmbildung und eine höhere Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe aufweisen und dadurch eine Kurzzeittherapie ermöglichen.

**EP 0 055 396 A1**

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT      5090 Leverkusen, Bayerwerk  
Zentralbereich  
Patente, Marken und Lizenzen    Si/by-c  
   V (Pha)

Antimykotische Mittel mit hoher Wirkstoff-Freisetzung  
in Form von elastischen Flüssig-Pflastern

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Formulierungen der bekannten antimykotischen Azolderivate, die eine Depot-Wirkung trotz Filmbildung und eine höhere Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe aufweisen und dadurch eine Kurzzeittherapie ermöglichen.

Für die Behandlung von Mykosen beim Menschen, vor allem die Mykosen der Haut sind bereits Zubereitungen von antimykotischen Derivaten bekannt geworden. Mit diesen Zubereitungen wurden für eine vollständige Sanierung > 21 Tage Therapiezeit benötigt.

Um zu einer Verkürzung der Therapiedauer zu kommen, benötigt man, besonders zur Eliminierung der Keime, bzw. um eine mykologische Sanierung zu erzielen, eine gewisse Depot-Wirkung und eine höhere Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe. Dafür sind die bekannten Formulierungen nur begrenzt geeignet, weil sich von dem vorhandenen Wirk-

stoffangebot nur ein kleiner Anteil im Flüssigvolumen am Ort der Infektion löst. Wenn man nun ohne weitere Erhöhung der Wirkstoffkonzentration eine Verkürzung der Therapiedauer, z.B. auf einen Tag bei einmaliger Appli-  
5 kation, erreichen will, muß man für eine optimale Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes Sorge tragen.

Es wurde nun gefunden, daß solche Formulierungen antimykotischer Wirkstoffe, die 2 - 10 % Spreitmittel, 1 - 8 % Lösungsvermittler und als Filmbildner einen Cellulose-  
10 ether, insbesondere Hydroxypropylcellulose, die sowohl in Wasser als auch in organischen Lösungsmitteln löslich ist, und außerdem die üblichen Formulierungshilfsstoffe enthalten, eine optimale Freisetzung des Wirkstoffes und damit eine auf einen Tag verkürzte Therapiedauer  
15 durch das Erreichen von hohen Konzentrationen des Wirkstoffes ermöglichen. Dieser Effekt wird dadurch erreicht, daß die Wirkung der in den Formulierungen enthaltenen Wirkstoffe durch Spreitöle und Lösungsvermittler und adhärrierende Filmbildner-Zugabe erhöht werden  
20 und dadurch die Wirkstoff-Freisetzung bis ins Zehnfache gesteigert werden kann. Die erfindungsgemäßen elastischen Flüssig-Pflaster-Formulierungen stellen ein neues Applikationsprinzip zur dermalen Behandlung von Mykosen dar, das neben einer sehr guten Wirksamkeit durch den Ver-  
25 schluß der Infektionsstelle einen Infektionsschutz für die Umgebung darstellt. Besonders gut geeignet sind die erfindungsgemäßen Formulierungen für die Behandlung von Nagelmykosen.

Die erfindungsgemäßen Formulierungen können sowohl  
30 Lösungen als auch Sprays sein.

Wirkstoffe, die in dieser Weise formuliert werden können,

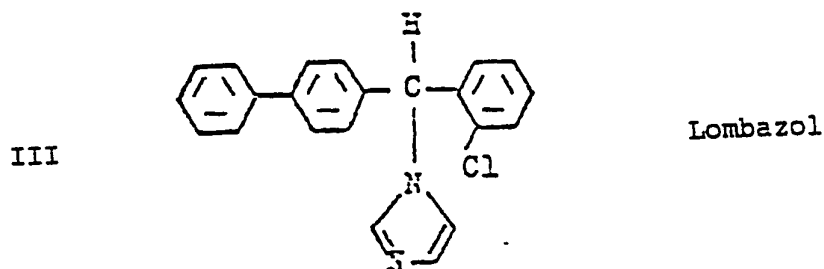
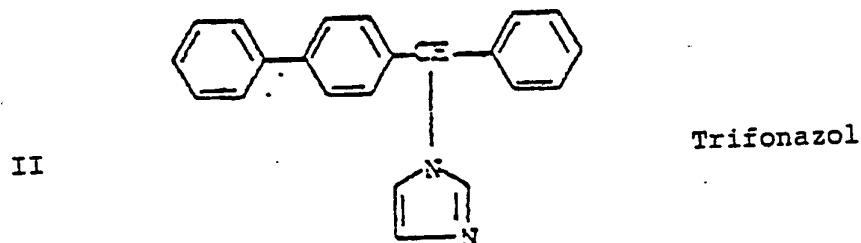
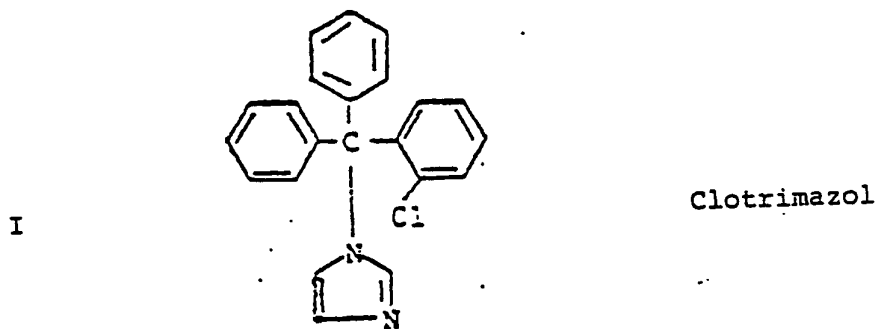
Le A 20 575

BAD ORIGINAL



sind alle antimykotisch wirksamen Derivate, insbesondere Imidazol- und Triazol-derivate. Sie sind in den erfindungsgemäßen Mitteln in Mengen von 0,05-1 %, vorzugsweise 0,1-1 % vorhanden.

- 5 Beispielsweise seien die Verbindungen der nachstehenden Formeln genannt:



Zahlreiche weitere antimykotisch wirksame Azolderivate sind bekannt aus der DE-OS 24 30 039. Sie können ebenfalls in den erfindungsgemäßen Mitteln als Wirkstoffe dienen.

- 5 Unter Spreitmitteln werden ölige Flüssigkeiten verstanden, die sich auf der Haut besonders gut verteilen. (R. Keymer, Pharm. Ind. 32 (1970), S. 77 - S. 81). Für die erfindungsgemäßen Mittel eignen sich als Spreitmittel insbesondere folgende Verbindungen:

- 10 Silikonöle verschiedener Viskosität.

- Fettsäureester, wie Ethylstearat, Di-n-butyl-adipat, Laurinsäurehexylester, Dipropylenglykolpelargonat, Ester einer verzweigten Fettsäure mittlerer Kettenlänge mit gesättigten Fettalkoholen  $C_{16}$ - $C_{18}$ , Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge  $C_{12}$ - $C_{18}$ , Isopropylstearat, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Ethyloleat, Milchsäureethylester, wachsartige Fettsäureester wie künstliches Entenbürzeldrüsenfett, Dibutylphthalat, Adipinsäurediisopropylester, letzterem verwandte Estergemische u.a.

- 25 Triglyceride, wie Capryl/Caprinsäuretriglycerid, Triglyceridgemische mit Pflanzenfettsäuren der Kettenlänge  $C_8$ - $C_{12}$  oder anderen speziell ausgewählten natürlichen Fettsäuren, Partialglyceridgemische gesättigter oder ungesättigter evtl. auch hydroxylgruppennaltige Fettsäuren, Monoglyceride der  $C_8$ / $C_{10}$ -Fettsäuren u.a.

Fettalkohole, wie Isotridecylalkohol, Cetylstearyl-Alkohol, Oleylalkohol.

Fettsäuren, wie z.B. Ölsäure.

Besonders gut geeignete spreitende Öle sind die folgenden:  
5 Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isopropylstearat,  
Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen  
der Kettenlänge  $C_{12}$ - $C_{18}$ , wachsartige Fettsäureester  
wie künstliches Entenbürzeldrüsenfett, Silikonöle,  
Isopropylmyristat-Isopropylpalmitat-Isopropylstearat-  
10 Gemisch und Kokosfettsäureisopropylester.

Als Lösungsvermittler eignen sich für die erfindungs-  
gemäßen Mittel vor allem:

Benzylalkohol, 2-Octyl-dodecanol, Polyethylenglykole,  
Phthalate, Adipate, Propylenglykol, Glycerin, Di- und  
15 Tripropylenglykol, Wachse etc. und andere in der  
Kosmetik verwendete Zusatzstoffe.

Als Gel- und Filmbildner kommen Celluloseether in  
Frage, die sich sowohl in Wasser als auch in organi-  
schen Lösungsmitteln lösen bzw. anquellen können und  
20 nach dem Trocknen eine Art Film bilden.

Besonders geeignet ist Hydroxypropylcellulose.

Weitere geeignete Celluloseether sind z.B. Methyl-  
cellulose, Ethylcellulose sowie lösliche Stärken.

Als Lösungsmittel sind Wasser und auch alle mit Wasser mischbaren Lösungsmittel geeignet. In Betracht kommen z.B. Alkanole, wie Ethanol und Isopropylalkohol, Propylenglykol, Methylcellosolve, Cellosolve, Ester, Morpholine, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Cyclohexanon, etc.

Es können bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Formulierungen ein oder mehrere Lösungsmittel eingesetzt werden.

10 Bei den Versuchen zur Ermittlung einer optimalen Formulierung können u.a. folgende Hilfsstoffe eingesetzt werden:

15 Glycerin, Paraffin dickflüssig, Paraffin dünnflüssig, Triethanolamin, Collagen, Allantoin, Novantisolsäure, Parfümöle.

Als weitere Hilfsmittel sind geeignet:

- a. Substanzen, die z.B. eine Suspension stabilisieren können, z.B. kolloidale Kieselsäure, Montmorillonite u.a.
- 20 b. Tenside (beinhaltet Emulgatoren und Netzmittel), z.B.

1. anionaktive, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkohol-ethersulfate, Mono/Dialkylpolyglykoetherorthophosphorsäureester-Monoethanolaminsalz;
2. kationaktive, wie Cetyltrimethylammoniumchlorid;
- 5 3. ampholytische, wie Di-Na-N-lauryl-8-ininodipropionat oder Lecithin;
- 10 4. nicht ionogene, z.B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethyliertes Sorbitan-Monooleat, Sorbitan-Monostearat, Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylenstearat, Alkylphenolpolyglykoether.
- c. Stabilisatoren zur Verhinderung des bei einigen Wirkstoffen eintretenden chemischen Abbaues, wie Antioxydantien, z.B. Tocopherole, Butylhydroxy-  
15 anisol.
- d. Sauer eingestellte wäßrige Lösungen können durch den Zusatz in der Kosmetik üblicher Konservierungsmittel, z.B. p-Hydroxybenzoesäureester, stabilisiert werden.
- 20 Wirksamkeits-Testung der erfindungsgemäßen Mittel am Trichophyton-infizierten Meerschweinchen.

Als Testmodell zur vergleichenden Wirksamkeitsprüfung der erfindungsgemäßen Mittel verwendeten wir Trichophyton-



infizierte Pirbright-white-Meerschweinchen mit einem durchschnittlichen Gewicht von 600 g. Die Tiere wurden auf dem Rücken mit einer elektrischen Haarschneidemaschine so geschoren, daß ca. 1/10 mm lange Haarstümpfe stehen blieben.

Die Infektion mit *Trichophyton mentagrophytes* erfolgte durch leichtes Verreiben einer 24 Stunden in Sabouraud-Nährlösung angekeimten Sporensuspension des Erregers auf einer ca. 2 x 2 cm großen Fläche des geschorenen Rückens der Tiere. Aufgetragen wurden pro Tier 0,5 ml Keimsuspension, die  $1 - 3 \times 10^5$  infektiöse Pilzpartikel enthielten.

Bei diesem Infektionsmodus zeigen sich 2-3 Tage post infectionem die ersten Symptome der Dermatophytose als Rötung und Schuppung der Haut. Bei unbehandelten Tieren ist ca. 14 Tage p.i. die Dermatophytose maximal ausgeprägt. Flächiger Haarausfall und blutige Integument-Defekte innerhalb einer entzündlich veränderten, schuppigen Randzone.

Die zu prüfenden Formulierungen wurden 1-mal, am 2. Tag post infectionem, lokal auf die gerötete Infektionsstelle der Tiere appliziert. Es wurden jeweils 0,5 ml der Formulierungen = 5 mg Wirkstoff<sup>+)</sup>  aufgetragen. Die Bewertung des Infektionsablaufs erfolgte täglich bis zum 20 Tag p.i.

<sup>+)</sup>  (1 %-ige Formulierung)

Die Ergebnisse sind bei den Beispielen angegeben.  
(+ = schwache Wirkung, ++ = Wirkung, +++ = gute Wirkung,  
++++ = sehr gute Wirkung).

In den nachstehenden Beispielen sind Rezepturen für  
5 erfindungsgemäße Mittel angegeben. Die einzelnen  
Komponenten werden bei Zimmertemperatur miteinander  
vermischt und gehen dabei in Lösung.

M.G. bedeutet Molekulargewicht.

Verwendet man anstelle der erfindungsgemäßen Formulie-  
10 rungen solche, die anstelle von Celluloseethern wasser-  
unlösliche Polymere, z.B. Methacrylate, enthalten, so wird  
die Mykose verschlimmert.

Verwendet man solche Formulierungen, die neben dem Wirk-  
stoff nur wasserlösliche Celluloseether aber weder Spreit-  
15 mittel noch Lösungsvermittler enthalten, erzielt man nur  
eine schwache Wirkung.

Beispiel 1

Trifonazol	1.0 g
Benzylalkohol	5.0 g
Hydroxypropylcellulose (M.G. 60.000)	10.0 g
5 Isopropanol	ad 100 ml

Wirkung im Meerschweinchen-Test ++++ = sehr gute  
Wirkung.

Beispiel 2

Trifonazol	0.1 g
10 Benzylalkohol	5.0 g
Isopropylmyristat	6.0 g
Hydroxypropylcellulose (M.G. 60.00)	10.0 g
Isopropanol	ad 100 ml

Wirkung im Meerschweinchen-Test +++ = gute Wirkung.

15 Beispiel 3

Trifonazol	1.0 g
Benzylalkohol	4.0 g
Isopropylstearat	10.0 g
Hydroxypropylcellulose (M.G. 60.000)	12.0 g
20 Isopropanol	ad 100 ml

Wirkung im Meerschweinchen-Test +++ = gute Wirkung.

Beispiel 4

	Lombazol	1.0 g
	1,2-Propylenglykol	1.0 g
	Isopropylmyristat	6.0 g
5	Hydroxypropylcellulose (M.G. 60.000)	10.0 g
	Isopropanol	ad 100 ml

Wirkung im Meerschweinchen-Test +++ = gute Wirkung.

Beispiel 5

	Lombazol	0.1 g
10	Benzylalkohol	5.0 g
	Isopropylmyristat	6.0 g
	Hydroxypropylcellulose (M.G. 60.000)	10.0 g
	Isopropanol	ad 100 ml

Wirkung im Meerschweinchen-Test +++ = gute Wirkung.

15 Beispiel 6

	Clotrimazol	1.0 g
	Benzylalkohol	5.0 g
	Isopropylmyristat	6.0 g
	Hydroxypropylcellulose (M.G. 60.000)	10.0 g
20	Isopropanol	ad 100 ml

Wirkung im Meerschweinchen-Test ++++ = sehr gute  
Wirkung

Beispiel 7

	Lombazol	1.0 g
	Benzylalkohol	8.0 g
	Isopropylmyristat/Isopropylstearat/	1.0 g
5	Isopropylpalmitat	10.0 g
	Hydroxypropylcellulose (M.G. 60.000)	ad 100 ml
	Isopropanol	

Wirkung im Meerschweinchen-Test +++ = gute Wirkung.

Beispiel 8

10	Clotrimazol	1.0 g
	Benzylalkohol	5.0 g
	Isopropylmyristat	6.0 g
	Methylcellulose	10.0 g
	Isopropanol	ad 100 ml

15 Wirkung im Meerschweinchen-Test +++ = gute Wirkung.

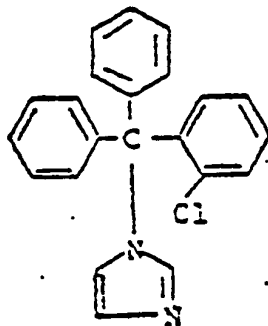
Sprays

Die nach den Beispielen 1 - 8 hergestellten Wirkstofflösungen können auch zu Sprays verarbeitet werden. Zu diesem Zweck vermischt man z.B. 60 - 90 % Wirkstofflösung mit 20-40 % der gebräuchlichen Treibmittel, z.B. N<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>O, CO<sub>2</sub>, Propan, Butan, Halogenkohlenwasserstoff usw..

Patentansprüche

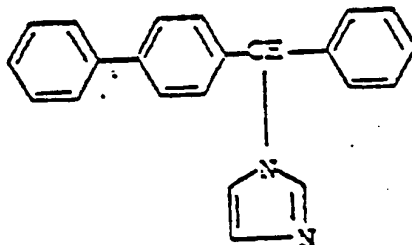
1. Antimykotische Mittel mit höherer Freisetzung der Wirkstoffe, enthaltend Azolderivate und übliche Formulierungshilfsstoffe, dadurch gekennzeichnet, daß sie 2-10 % Spreitmittel, 1-8 % Lösungsmittel und als Filmbildner Celluloseether enthalten.

2. Antimykotische Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff Clotrimazol der Formel



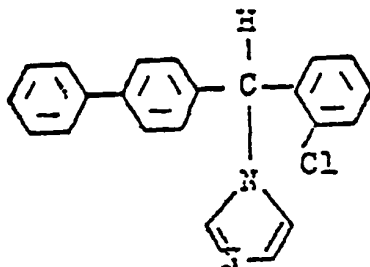
enthalten.

3. Antimykotische Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff Trifonazol der Formel



enthalten.

4. Antimykotische Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff Lombazol der Formel



5 enthalten.

5. Antimykotische Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie die antimykotischen Azol-derivate in Mengen von 0,05-1 %, vorzugsweise von 0,1-1 %, enthalten.
- 10 6. Antimykotisches Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es als Filmbildner Hydroxypropylcellulose enthält.
7. Antimykotisches Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Lösung ist.
- 15 8. Antimykotisches Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Spray ist.



Europäisches  
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0055396

Nummer der Anmeldung

EP 81 10 9947

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
Y	<u>FR - A - 2 275 194 (BAYER)</u>  * Seite 1, Zeilen 1-4; Seite 2, Zeilen 11-15; Tabelle 1; Verbindung (3); Tabelle XII, Verbindung 2; Tabelle XIV; Verbindung 13; Seite 33, Zeilen 1-12; Seite 36; Zeilen 1-20; Beispiel G	1-8	A 61 K 9/70 9/12 31/415
D	& DE - A - 2 430 039  --		
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 90, Nr. 16, 16. April 1979 Zusammenfassung 127561x, Seite 378 COLUMBUS, OHIO (US) & JP - A - 78 139 719 (TERUMO CORP. u.a.) 6-12-1978  * Zusammenfassung *	1-8	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.)  A 61 K 9/00 7/00 A 61 K 31/00
Y	<u>DE - A - 2 461 406 (BAYER)</u>  * Seite 2, Absatz 1 - Seite 3, Absatz 1; Seite 14, Absatz 6 - Seite 15, Absatz 1; Seite 18, Absätze 1-4; Seite 19, Absatz 4 - Seite 20, Absatz 1; Seite 20; Absatz 5 - Seite 21, Absatz 2; Beispiel 1; Ansprüche 1, 3, 4 *	1-8	KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X: von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument
Y	<u>US - A - 3 476 853 (JATUL)</u>  * Spalte 1, Zeilen 11 - 43; Spalte 1, Zeile 59 - Spalte 2, Zeile 17; Spalte 2, Zeilen 50-68; Anspruch 1 *	1-8	& Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
X	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		
Recherchenort		Abschlußdatum der Recherche	Prüfer